

# Metástasis ganglionares cervicales de carcinoma epidermoide con tumor primario desconocido. Abordaje diagnóstico terapéutico actual

José Francisco Gallegos Hernández\*

## RESUMEN

**Introducción:** Cuando se identifican metástasis ganglionares en cuello, pero la evaluación clínica, por imagen y endoscópica no permiten identificar al tumor primario, se establece el diagnóstico de metástasis con primario desconocido. **Objetivo:** Ofrecer a los lectores los fundamentos diagnósticos-terapéuticos actuales de esta neoplasia. **Metodología:** Revisión de la evidencia científica actual que fundamente el diagnóstico y tratamiento de las metástasis cervicales con primario desconocido. **Resultados:** La mayoría de las metástasis cervicales con primario desconocido son de carcinoma epidermoide, el tumor más frecuente originado en mucosas de cabeza y cuello; en esta entidad, la mayoría de los pacientes tiene confinada la neoplasia al área supraclavicular, por lo que es innecesario efectuar búsqueda sistemática. La falta de un tumor primario nos obliga a tratar no sólo el cuello sino los sitios de probable primario y el cuello contralateral; sin embargo, la morbilidad que este tratamiento implica ha hecho que en la actualidad sea motivo de controversia el efectuarlo rutinariamente. La gran mayoría de los individuos no pueden ser tratados con una sola variedad terapéutica y deben ser sometidos a cirugía, radioterapia o asociación de quimiorradioterapia; la clave para la decisión terapéutica es la adecuada estadificación. La radioterapia de intensidad modulada y el valor de los virus del papiloma humano y de Epstein-Barr en la etiología del cáncer de cabeza y cuello han cambiado el abordaje terapéutico de esta entidad. **Conclusión:** Las metástasis de primario desconocido son frecuentemente de origen epidermoide; la etapificación y la identificación de los factores de riesgo permiten seleccionar la terapéutica a seguir.

**Palabras clave:** Metástasis ganglionares, primario desconocido, disección de cuello.

**Nivel de evidencia:** III.

*Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from unknown primary. Current diagnostic and therapeutic approach*

## ABSTRACT

**Introduction:** When lymph node metastases are identified in the neck, but the clinical, imaging and endoscopic evaluation do not allow identifying the primary tumor, then a diagnosis of unknown primary metastasis is determined. **Objective:** To offer readers the current foundations of the diagnostic and therapeutic approach of this neoplasm. **Methodology:** Review of current scientific evidence to support diagnosis and treatment of cervical metastases from an unknown primary. **Results:** Most cervical metastases with unknown primary are from epidermoid carcinoma, the most frequent tumor originating in head and neck mucosae; in this entity, most patients have neoplasm confined to the supraclavicular area; therefore, it is unnecessary to carry out a systematic search. Lack of a primary tumor obliges us to treat not only the neck, but the sites of likely primary and contralateral neck; however, morbidity implied in this treatment has currently brought disputes regarding this routinely used practice. Most patients cannot be treated with a single therapeutic variety, and must undergo surgery, radiotherapy or a combination of chemo-radiotherapy; the key to the therapeutic decision is the proper staging. The intensity modulated radiation therapy, and the value of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in the etiology of head and neck cancer have changed this entity's therapeutic approach. **Conclusion:** Metastases of unknown primary are often of epidermoid origin; staging and identification of risk factors allow to select the therapeutic strategy to follow.

**Key words:** Cervical node metastasis, unknown primary, neck dissection.

**Level of evidence:** III.

\* Cirujano Oncólogo del Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello en el Hospital de Oncología, CMN SXXI, IMSS.

Recibido para publicación: 02/06/2015. Aceptado: 19/02/2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Dr. José Francisco Gallegos Hernández  
Centro Médico ABC Santa Fe, consultorio 150,  
Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, Col. Tlaxala, 05300,  
Del. Cuajimalpa de Morelos, México, D.F.  
Tel: 16647091, 16647092  
E-mail: gal61@prodigy.net.mx

## Abreviaturas:

- MPD = Metástasis de primario desconocido.
- VADS = Vías aerodigestivas superiores.
- VPH = Virus del papiloma humano.
- PET-CT = Tomografía por emisión de positrones.
- VPH16 = Virus del papiloma humano tipo 16.

## INTRODUCCIÓN

Una causa frecuente de consulta de médicos especialistas en el área cervicofacial (otorrinolaringología, cirugía maxilofacial, oncología, endocrinología, etcétera) es la presencia de una masa en el cuello lateral —esto es, entre la línea media anterior del cuello, el borde anterior del músculo trapecio, la mandíbula y la clavícula—, sin que esta masa se asocie a ningún otro signo o síntoma ni tenga causa aparente. Cuando se ha descartado que este bulto se deba a un proceso infeccioso, malformación congénita o sea motivado por un evidente tumor en el área de cabeza y cuello (boca, orofaringe, piel, etcétera), el siguiente paso diagnóstico es efectuar una biopsia por aspiración con aguja fina o de corte guiada por ultrasonido. Si la citología reporta metástasis de carcinoma epidermoide, estamos ante una entidad conocida como «metástasis cervicales de carcinoma epidermoide con primario en estudio». Esta entidad nosológica nos obliga a efectuar una serie de análisis clínicos y paraclínicos para tratar de encontrar el sitio del tumor primario; si esto no se logra, a la entidad nosológica se le conoce ahora como «metástasis cervicales de carcinoma epidermoide con primario desconocido» (MPD).

El diagnóstico y tratamiento de las MPD han cambiado radicalmente en los últimos 10 años gracias a la tecnología para identificar el tumor primario, al conocimiento del comportamiento oncológico de estos pacientes, a la identificación de factores de riesgo y al desarrollo de técnicas de tratamiento que incrementan la calidad de vida sin menoscabo del control neoplásico.

El objetivo del presente artículo de revisión es reportar, con base en la evidencia clínica actual, cuál es el abordaje diagnóstico-terapéutico recomendado en pacientes con metástasis cervicales de carcinoma epidermoide con primario desconocido.

Se hace el diagnóstico de metástasis cervicales de carcinoma epidermoide con tumor primario desconocido en el área de cabeza y cuello cuando se demuestra el tumor histológicamente con biopsia cervical, pero los estudios clínicos, endoscópicos y por imagen no han logrado identificar el sitio de origen del tumor que ha condicionado las metástasis.

La clasificación de esta neoplasia tiene un apartado especial; si bien comparte la histología más frecuente (carcinoma epidermoide) con todas las neoplasias de vías aerodigestivas superiores, el tumor que le dio origen no se ha logrado identificar, de manera que —a diferencia de las demás neoplasias—

deben ser tratadas con base en las características clínicas y epidemiológicas que serán descritas a lo largo del presente artículo de revisión.

## ETAPIFICACIÓN

La etapificación de los carcinomas del área cervicofacial se efectúa con el sistema TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). En el caso de los tumores con primario desconocido, serán etapificados como Tx, y las metástasis cervicales y sistémicas, con base en sus características, como se muestra en el *cuadro I*.<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Las MPD son más frecuentes en pacientes masculinos entre la quinta y séptima década de la vida, generalmente consumidores de etanol y tabaco; representan aproximadamente el 5% de las neoplasias del área de cabeza y cuello.

Los niveles cervicales en los que comúnmente se presentan son el II, III y IV (yugulares superiores, medios e inferiores) y la etapa más frecuentemente encontrada es la cN2b (múltiples adenopatías metastásicas menores de seis centímetros en un solo lado del cuello; la segunda forma de presentación es una masa única menor de dos centímetros (cN1)).<sup>1</sup>

## PATOGENIA

La mayoría de las metástasis cervicales sin primario conocido son de carcinoma epidermoide, de manera que cuando se utiliza el término «MPD» se refiere a este tipo de neoplasia; sin embargo, existen otros ti-

**Cuadro I.** Clasificación clínica de las metástasis ganglionares con base en tumor, ganglio y metástasis.

Clasificación	Características
NX	No clasificable
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Metástasis ganglionar única de 3 cm o menos
N2A	Metástasis única mayor a 3 cm, pero menor a 6 cm
N2B	Metástasis ganglionares múltiples, homolaterales, menores a 6 cm
N2C	Metástasis ganglionares contralaterales o bilaterales, ninguna mayor a 6 cm
N3	Metástasis ganglionar mayor a 6 cm

Se prefiere la cirugía a la radioterapia, ya que etapifica patológicamente al paciente y permite distinguir grupos de riesgo. La evaluación histológica debe incluir la determinación molecular de EBV y virus del papiloma humano.

pos de metástasis menos frecuentes, como metástasis de adenocarcinoma, de melanoma, de carcinoma indiferenciado y de linfopitelioma;<sup>2</sup> cada una de estas histologías requiere una evaluación diferente.

Las causas por las cuales no se encuentra el tumor primario son tres, principalmente:

1. Debido a que los propios ganglios cervicales son el origen primario de la neoplasia.
2. Debido a que el tumor primario está en contacto con las adenopatías metastásicas (por ejemplo, metástasis en el espacio parafaríngeo y tumor originado en el espesor de la pared lateral de la faringe).
3. Debido a que el tumor primario es lo suficientemente pequeño para no poder ser identificado con ningún método diagnóstico; esto sucede sobre todo en áreas de difícil evaluación, como el tejido linfático del anillo de Waldeyer, de la base de la lengua, en las regiones amigdalinas o en las paredes laterales de la nasofaringe.

Cuando se hace el diagnóstico de metástasis de carcinoma epidermoide en ganglios del cuello y la evaluación inicial no muestra un tumor primario, el origen de éstas está prácticamente limitado al área supraclavicular, de manera que el ejercicio diagnóstico en búsqueda de primario infraclavicular es innecesario.

## DIAGNÓSTICO

Para poder hacer el diagnóstico de MPD se debe contar con la evidencia histológica o citológica de células metastásicas de origen epitelial en el ganglio o ganglios cervicales y debe haber ausencia de identificación del tumor primario en el examen físico convencional con luz blanca de la cavidad oral y orofaringe, ausencia de áreas de sospecha en la evaluación de la mucosa oral y orofaríngea con luz fluorescente, ausencia de áreas de sospecha en la mucosa de las vías aerodigestivas superiores (VADS) en la triple endoscopia (nasofaringolaringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia) y, finalmente, el PET-CT no debe mostrar áreas de sospecha, aunque su utilidad es aún un tema de controversia, ya que no necesariamente implica la identificación del tumor primario y la relación costo-beneficio es discutible.<sup>3,4</sup> El rango de detección es de 55%, aunque el valor predictivo positivo es de 93%.<sup>5</sup>

**Examen clínico.** Se debe hacer una exploración completa del área cervicofacial; el sitio de metástasis en el cuello orienta al área en la que con mayor

posibilidad se puede encontrar el tumor primario: en pacientes con metástasis en los niveles cervicales I y II (nivel submentoniano-submaxilar y yugular medio), la cavidad oral es el sitio con mayor riesgo; en los niveles II y III (yugular superior y yugular medio), son la orofaringe y la laringe supraglótica; en la región parafaríngea, son la hipofaringe y laringe supraglótica; en el nivel IV (yugular inferior), la laringe, hipofaringe y esófago cervical, y en el nivel V (triángulo posterior, por detrás del borde posterior del esternocleidomastoideo), la nasofaringe. Cuando las metástasis son bilaterales, hay que descartar que el primario se encuentre en la nasofaringe, sospecha que aumenta si la histología es carcinoma indiferenciado o linfopitelioma.

Se consideran áreas de sospecha la presencia de placas induradas en la mucosa, áreas de induración submucosa, úlceras o áreas con sangrado espontáneo o a la presión. La presencia de cualquier área de sospecha es indicativa de efectuar biopsia.<sup>6</sup>

La toma de biopsias al azar de la mucosa del área de cabeza y cuello ha sido una conducta clásicamente efectuada durante el diagnóstico de las MPD; sin embargo su utilidad es cuestionable. Actualmente no están indicadas, ya que la posibilidad de encontrar el primario con este método es muy baja y la morbilidad, tiempo y costo rebasan al beneficio.<sup>2</sup>

**Evaluación endoscópica.** Se prefiere la evaluación con fibra óptica; ésta debe incluir la visualización de nasofaringe, orofaringe (con especial atención a la zona vallecular y base de la lengua), laringe (con especial atención al área del muro faringolaringeo), hipofaringe, esófago cervical y tráquea. El encontrar por este método algún área de sospecha es indicativo de realizar biopsia.<sup>2</sup> La endoscopia con fibra óptica es el mejor método de evaluación de toda la mucosa en riesgo del área cervicofacial, y se ha reportado como de mayor sensibilidad que la endoscopia rígida en sala de operaciones, con menor morbilidad y costo.<sup>7</sup>

Cuando las metástasis se reportan como carcinoma indiferenciado o tipo linfopitelioma, se aconseja realizar cepillado y citología del techo de la nasofaringe y del área del torus tubario, ya que la mucosa de esta región es el sitio que con mayor frecuencia origina este tipo de metástasis; la búsqueda del virus de Epstein-Barr en el producto de esta muestra es también aconsejable, ya que su presencia identifica a los pacientes cuyo origen es esta región anatómica.<sup>8</sup>

**Iconografía.** Son tres los estudios de imagen que nos permiten evaluar adecuadamente a un paciente con MPD:

1. El ultrasonido cervical. Nos permite identificar las características de las adenopatías y puede guiar la biopsia con aguja fina o de corte hasta el sitio de mayor sospecha, disminuyendo así la tasa de falsos negativos.<sup>9</sup> Es considerado el mejor estudio para evaluar las características de los ganglios cervicales; incluso, se ha reportado su utilidad para la identificación del tumor primario.<sup>10</sup>
2. La tomografía. Permite identificar con alta sensibilidad el tamaño de la metástasis, su número y la presencia de ruptura capsular ganglionar e invasión de los tejidos blandos.<sup>2</sup>
3. La tomografía por emisión de positrones. Tiene sensibilidad de 69% para la identificación del tumor primario, sobre todo en amígdala palatina y base de la lengua; su sensibilidad es mayor a la de la tomografía y la resonancia.<sup>11</sup> El PET-CT se debe efectuar antes de cualquier procedimiento invasivo con carácter terapéutico con el objeto de disminuir la tasa de falsos positivos. La identificación de un sitio con sospecha de ser el origen del tumor obliga a fundamentarlo histológicamente; por lo general, esto se hace con biopsia por aspiración o con aguja de corte-aspiración guiada por algún método de imagen, por ejemplo, tomografía. Sin embargo, su costo y relativa baja sensibilidad han sido motivos para que algunos autores cuestionen su utilidad rutinaria en la estadificación de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.<sup>4</sup>

La identificación del sitio de origen de las metástasis permite etapificar al individuo y tratarlo con base en el estadio; descarta, por razones obvias, el diagnóstico de MPD.

Si el tumor primario no se identifica con estos métodos, está indicado realizar amigdalotomía ipsilateral al sitio de las metástasis debido a que la mayoría de los primarios pueden encontrarse en las criptas amigdalinas.<sup>2,6,9</sup> Este procedimiento es importante, ya que la identificación de carcinoma epidermoide oculto en el tejido amigdalino permite centrar la terapéutica en la orofaringe y evita la radioterapia a toda la mucosa cervicofacial, con la consecuente morbilidad.

Biopsia. El método recomendado de biopsia del tumor cervical es el de mínima invasión guiada por ultrasonido, ya sea con aguja delgada o, preferentemente, de corte; aun en metástasis palpables, la guía ultrasonográfica nos permite identificar el sitio de mayor posibilidad de tumor viable y evita que obtenamos la muestra de sitios con necrosis tumoral, que suelen no ofrecer diagnóstico. La biopsia abierta, ya sea escisional o incisional, no es el primer procedi-

miento a efectuar, aunque puede considerarse en tres situaciones:

- a) Cuando se ha completado la evaluación clínica inicial del paciente y no es posible efectuar una biopsia de mínima invasión; no se aconseja como el procedimiento inicial.
- b) Cuando la BAAF guiada por ultrasonido o la biopsia con aguja de corte no son diagnósticas o no es posible realizarlas.
- c) Cuando existe sospecha de que el primario pudiese ser de origen orofaríngeo (amigdalino), con el objeto de identificar la presencia de virus del papiloma humano (VPH) en el tejido ganglionar y no se puede realizar biopsia con aguja de corte.

Si se realiza biopsia abierta, debe apegarse a dos recomendaciones precisas:

- a) La incisión en el cuello siempre debe ser efectuada de tal manera que no comprometa la incisión definitiva de la disección de cuello.
- b) Debe evitar la siembra neoplásica en la herida que se presenta al fraccionar la masa tumoral y contaminar el área quirúrgica, ya que en estos casos es necesario efectuar disección radical clásica, lo que implica morbilidad para el paciente.

El valor del VPH. El virus del papiloma humano es en la actualidad probablemente el tercer agente etiológico en importancia, después del consumo de alcohol y el de tabaco, del carcinoma epidermoide de vías aerodigestivas superiores.<sup>12</sup> Se reconoce como agente etiológico con relación causa-efecto sobre todo en pacientes con carcinoma epidermoide orofaríngeo; diversos subtipos se han relacionado, pero el VPH16 es el más frecuente.<sup>13</sup> El valor del VPH como factor pronóstico es investigado, pero parece ser que en los individuos con cáncer de orofaringe que no fuman ni beben alcohol y son positivos al DNA del VPH, el pronóstico es mejor que el de aquellos que no lo tienen, probablemente debido a que la lesión crónica de la mucosa inducida por la intoxicación es menor y no necesariamente por un papel protector del VPH.<sup>14,15</sup>

La presencia del DNA del VPH en el tejido ganglionar metastásico implica que el tumor primario sea con mucho mayor frecuencia originado en la mucosa orofaríngea, y se ha propuesto que debido al mejor pronóstico de estos pacientes y al sitio de origen así identificado, el tratamiento de las MPNC pueda ser modificado, limitándose los campos de radioterapia al cuello y a la orofaringe, lo que evita radiar



innecesariamente toda la mucosa cervicofacial y disminuye, consecuentemente, la morbilidad que este tratamiento ofrece.<sup>14</sup>

La detección del VPH o de la proteína p16 en las metástasis cervicales identifica a los pacientes cuyo primario se origina en la orofaringe y, como consecuencia, disminuye el número de individuos con «verdaderas metástasis de primario desconocido».<sup>16</sup>

La definición clásica de «metástasis de carcinoma epidermoide con primario desconocido» corresponde a aquel sujeto con adenopatías en cuello, con biopsia positiva a carcinoma epidermoide, pero en quien toda la evaluación anteriormente descrita no permitió la identificación del sitio de probable tumor primario.

Con base en lo anterior podemos concluir que el abordaje básico inicial de toda persona en quien hemos establecido el diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide en adenopatías cervicales debe incluir la exploración física completa del área cervicofacial, la evaluación endoscópica de las mucosas del área, la determinación de los virus Epstein-Barr y del papiloma humano y la evaluación iconográfica con base en tres estudios: ultrasonido, tomografía computada o resonancia magnética y PET-CT.<sup>17</sup>

La evaluación y gradificación histológica habitual debe incluir, además, la determinación molecular de los virus Epstein-Barr y del papiloma humano.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las MPD ha evolucionado recientemente y se espera que en pocos años sea mucho más selectivo; históricamente, los pacientes con esta entidad eran sometidos a disección radical clásica de cuello si esto era posible, seguida de radioterapia radical a ambos cuellos y a todas las mucosas del área cervicofacial, desde la nasofaringe hasta la hipofaringe (radiación panmucosa).<sup>18</sup>

Actualmente, se cuestiona si todos los individuos deben recibir este tratamiento en forma rutinaria, debido a la morbilidad que la radioterapia implica a la mucosa del área de cabeza y cuello; el fundamento de este tratamiento es que la posibilidad de que el tumor apareciese en el transcurso del seguimiento era mínima; sin embargo, el conocimiento actual de diversos factores predictores (como sitio de las metástasis, tipo histológico y presencia del VPH) nos permite distinguir diferentes grupos de riesgo.<sup>19</sup>

Aún no existe evidencia con nivel suficiente para excluir el tratamiento clásico rutinario; sin embargo, todo parece indicar que los factores pronóstico juegan un papel importante en la selección e identifica-

ción de pacientes para tratamiento con base en ellos; los factores más importantes son la etapa, el estado ganglionar, la imagen topográfica de las metástasis, el sitio de metástasis cervicales y la presencia o no del virus del papiloma humano.<sup>20</sup>

No se ha demostrado que la cirugía seguida de radioterapia o quimiorradioterapia sea superior a la cirugía de rescate (la efectuada posterior a radioterapia o quimiorradioterapia), de manera que es la morbilidad de cada tratamiento la que permite decidir la secuencia terapéutica con base en la etapa ganglionar en el momento del diagnóstico;<sup>21</sup> así, podemos distinguir dos grandes grupos:

cN1-cN2A. Enfermedad limitada: en pacientes con metástasis única de hasta cuatro centímetros, tanto la cirugía como la radioterapia ofrecen la misma tasa de control; si no existe presencia de VPH, cualquiera de los dos tratamientos es suficiente. La disección de cuello debe incluir los cinco niveles y puede conservar las estructuras no ganglionares (disección radical modificada de cuello);<sup>22</sup> la radioterapia debe incluir la totalidad del cuello problema; si existe la presencia del virus, se deberá incluir la orofaringe en el campo de radiación. La presencia de necrosis ganglionar detectada en tomografía podría favorecer el tratamiento quirúrgico inicial, ya que la tasa de respuesta a radioterapia en estos individuos es menor.<sup>2</sup>

cN2B-cN3. Enfermedad voluminosa: en este grupo de sujetos, una sola variedad terapéutica no es suficiente para lograr el control regional; las alternativas terapéuticas son radioterapia seguida de cirugía, quimiorradioterapia seguida de cirugía o, bien, cirugía inicial, si la neoplasia es resecable.

En personas con múltiples metástasis ganglionares o metástasis mayores a cuatro centímetros (cN2B), es conveniente iniciar el tratamiento con disección de cuello; la radicalidad dependerá del volumen tumoral y la infiltración de las estructuras ganglionares en el momento del diagnóstico, pudiendo ser radical modificada o, bien, radical clásica. Este procedimiento nos permite hacer una correcta etapificación histopatológica, conocer factores pronóstico en los ganglios disecados y seleccionar a los pacientes con base en éstos para radioterapia adyuvante o, bien, quimiorradioterapia, si tuviesen factores pronóstico adversos (múltiples metástasis con ruptura capsular ganglionar e infiltración a tejidos blandos o resección quirúrgica insuficiente).<sup>18,19</sup> El inconveniente de iniciar el tratamiento con radioterapia o quimiorradioterapia es que la posibilidad de persistencia neoplásica es alta en individuos con gran carga tumoral y la tasa de complicaciones de

la disección de cuello a guisa de rescate es mucho mayor.

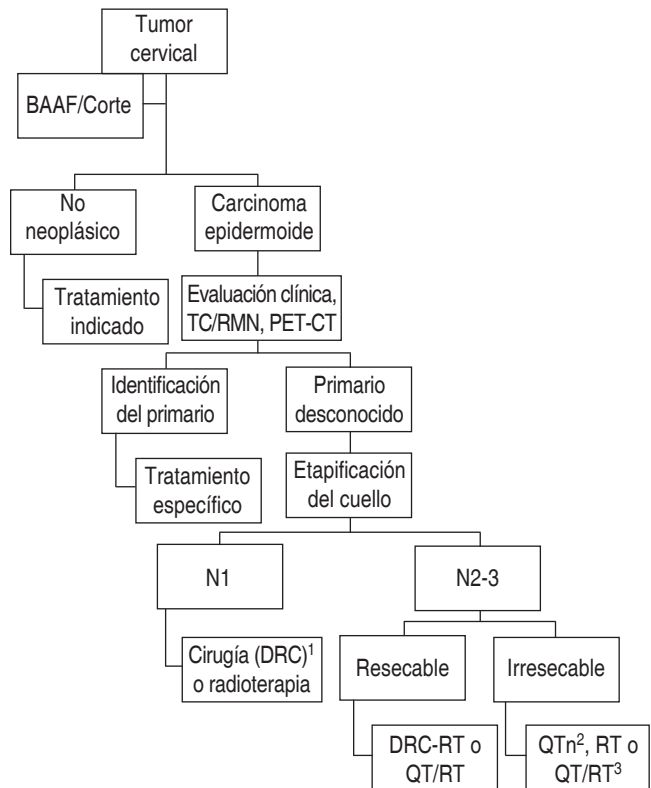
En sujetos con enfermedad muy voluminosa (cN3), se debe evaluar iconográficamente la extensión del tumor a estructuras irresecables (eje vascular carotídeo, fascia prevertebral, musculatura escalénica, piel del cuello, partes blandas del cuello o columna cervical); si así fuese, las alternativas terapéuticas son dos: a) quimiorradioterapia y b) quimioterapia de inducción con base en cisplatino, evaluación de la respuesta tanto clínicamente como tomográficamente y, con base en ello, decidir entre disección ganglionar (si la respuesta es parcial pero permite la disección), radioterapia (si la respuesta es parcial y la resección no es posible) y quimiorradioterapia (si la respuesta es completa).<sup>23,24</sup> El objetivo a lograr es ofrecer la mayor tasa de control con la menor morbilidad posible.

En pacientes en los que se decide el tratamiento inicial con radioterapia o quimiorradioterapia, existe aún controversia si deben o no ser sometidos a cirugía rutinaria independientemente de la respuesta; esta propuesta está basada en el hecho de que la tasa de metástasis persistentes ocultas oscila entre 15 y 25% y su manifestación clínica posterior hace imposible el rescate; por otro lado, la disección de cuello después de estos tratamientos implica una tasa alta de complicaciones.<sup>2</sup>

Las alternativas en estos casos son dos:

1. Cuando las metástasis fueron etapificadas inicialmente como cN2 o mayores, es recomendable efectuar disección de los cinco niveles del cuello preservando las estructuras no ganglionares (vena yugular interna, esternocleidomastoideo y nervio accesorio espinal); en los sujetos con cN1 que tienen respuesta completa, está indicada la vigilancia clínica y ultrasonográfica.
2. Decidir el tratamiento con base en PET-CT; en individuos con respuesta clínica completa, la evaluación con PET-CT seis semanas después del fin del tratamiento nos permite seleccionar a aquellos candidatos a seguimiento (ausencia de captación en el cuello problema).<sup>25</sup>

El tratamiento clásico. Es aún una alternativa válida, incluso con el costo biológico que la irradiación «panmucosa» implica, en pacientes que no tienen la presencia de VPH, que tienen metástasis sólidas y no quísticas, con alto grado histológico, tipo linfopitelioma o indiferenciados, con expresión del virus de Epstein-Barr, ya que en ellos el riesgo de primario nasofaríngeo es muy alto.



La quimioterapia neoadyuvante con base en platino, uno o dos ciclos, permite en algunos pacientes ofrecer cirugía antes de radioterapia y disminuye la morbilidad. TC = Tomografía, RMN = Resonancia magnética nuclear, PET-CT = Tomografía por emisión de positrones, QTn = Quimioterapia neoadyuvante, DRC = Disección radical de cuello, QT = Quimioterapia, RT = Radioterapia.

**Figura 1.** Algoritmo que muestra ruta terapéutica de las metástasis de carcinoma epidermoide en cuello con primario desconocido.

En la figura 1 se muestra el algoritmo recomendado para el diagnóstico y selección del tratamiento en individuos con MPD.

El seguimiento de los sujetos tratados por MPD depende del tipo de tratamiento y la etapa inicial; en casos que no recibieron tratamiento a los sitios de probable primario o con etapas avanzadas (> cN1), se debe efectuar fibro-endoscopia de consultorio trimestral el primer año, exploración física con palpación orofaríngea y ultrasonido cervical; el PET-CT es útil al menos en forma anual los tres primeros años.

En personas con tratamiento a toda la mucosa cervicofacial y en aquellos con etapas iniciales, la vigilancia se debe realizar cada cuatro meses el primer año y, posteriormente, semestralmente hasta los cinco años.

Es muy importante que el paciente sea conminado a abandonar los hábitos de consumo de tóxicos, al-

cohol y tabaco, ya que el continuar con ellos implica una tasa mayor de recurrencia tumoral.<sup>26</sup>

El pronóstico depende de la etapa cervical inicial; en individuos con etapas iniciales (N1-2), la supervivencia a cinco años es de 70%; sin embargo, ésta disminuye a 30% en sujetos con N3; el continuar con los hábitos de intoxicación favorece el mal pronóstico.

## DISCUSIÓN

La entidad conocida como «metástasis de carcinoma epidermoide con primario desconocido» se establece cuando histológicamente se ha comprobado el diagnóstico, pero los estudios de extensión han sido inútiles para la identificación del tumor que dio origen a dichas metástasis. Los pacientes son etapificados con el sistema TNM, en el que T corresponderá a Tx, N con base en las características ganglionares y M con base en la presencia o no de metástasis sistémicas. Esta entidad es más frecuente en hombres en la quinta década de la vida y generalmente se asocia a los factores de riesgo conocidos para otros tumores del área cervicofacial (consumo de tabaco y etanol); en el diagnóstico histológico se debe incluir la evaluación molecular de los VPH y de Epstein-Barr. El tratamiento es multidisciplinario y la secuencia depende de las características del estado ganglionar (cN) en el momento del diagnóstico; el pronóstico depende principalmente de la etapa ganglionar, del número de ganglios metastásicos (dos o más), de la presencia de ruptura capsular ganglionar, de la invasión perineural y perivascular, de la invasión tumoral a los tejidos blandos, del residual tumoral posterior a cirugía o límites de sección infiltrados por tumor y de la presencia o no del virus del papiloma humano.<sup>23</sup>

El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, endoscópica y por imagen; el PET-CT, aunque útil, tiene especificidad baja para la identificación del sitio primario.<sup>17</sup>

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento influye en el pronóstico, por lo que es recomendable establecerlo con el menor retraso posible.<sup>27</sup>

El tratamiento sistémico se basa en el cisplatino, ya sea en inducción o asociado a radioterapia; sin embargo, cetuximab es considerado una adecuada alternativa, sobre todo asociado a radioterapia (biorradioterapia), principalmente en enfermedad persistente o metastásica.<sup>28</sup> Aunque aún con cierto nivel de controversia, la asociación de tratamiento sistémico a radioterapia se indica en pacientes con enfermedad voluminosa (mayores a N2B).<sup>29</sup> Diversos

factores pronóstico han sido evaluados en individuos con metástasis de carcinoma epidermoide con primario desconocido; probablemente, los que más importancia tienen son la presencia de VPH y la ruptura capsular ganglionar.<sup>30</sup>

## CONCLUSIONES

La presencia de metástasis en ganglios cervicales con tumor primario desconocido es una entidad relativamente poco frecuente; el diagnóstico se basa en la exploración física, la biopsia de mínima invasión (ya sea por aspiración o por aguja de corte), la evaluación fibroendoscópica y la iconografía basada en tomografía o resonancia magnética nuclear y PET-CT. La imposibilidad para identificar el tumor primario con estos métodos hace el diagnóstico de esta entidad. El tratamiento depende de factores propios del tumor y del estado general del paciente; en etapas iniciales, una sola variedad es suficiente para obtener control oncológico; en etapas de alto riesgo, es necesario efectuar cirugía y radioterapia, y en sujetos con muy alto riesgo, el tratamiento concomitante con quimiorradiación antes o después de la cirugía están indicados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barrera FJ, Rojas CA. Metástasis cervicales de cáncer primario desconocido. En: Barrera FJL, Gallegos HJF, Granados GM, Gurrola MH, Hernández CA, editores. Cáncer de cabeza y cuello. México: Alfil; 2015. pp. 213-223.
2. Shah J, Patel S, Sinh B. Cervical lymph nodes. In: Shah J, Patel S, Sinh B, editors. Jatin Shah's Head and neck surgery and oncology. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2012. pp. 426-470.
3. Koivunen P, Bäck N, Laranne J, Irjala H. Unknown primary: diagnostic issues in the biological endoscopy and positron emission tomography scan era. Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg. 2015; 23 (2): 121-126.
4. Nair S, Mohan S, Niakantan A, Gupta A, Malik A, Gupta A. Impact of (18)f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scan on initial evaluation of head and neck squamous cell carcinoma: our experience at a tertiary care center in India. World J Nucl Med. 2015; 14: 19-24.
5. Keller F, Psychogios G, Linke R, Lell M, Kuwert T, Iro H et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. Head Neck. 2011; 33 (11): 1569-1575.
6. Granados VF, Medrano GR, Rodríguez CAS. Metástasis cervicales de primario desconocido. En: Arturo Sergio Rodríguez Cuevas, editor. Tumores de cabeza y cuello. 2.ª ed. México: Manual Moderno; 2003. pp. 243-252.
7. Dolan RW, Anderson TD. Practical applications of in-office fiberoptic transnasal esophagoscopy in the initial evaluation of patients with squamous cell cancer of the head and neck. Ear Nose Throat J. 2013; 92 (issue 9): 450-455.

8. Krishna SM, James S, Balaram P. Expression of VEGF as prognosticator in primary nasopharyngeal cancer and its relation to EVB status. *Virus Res.* 2006; 115 (1): 85-90.
9. O'Malley BB. Head and neck imaging. In: Shah JP. *Atlas of clinical oncology. Cancer of the head and neck.* Hamilton: BC Decker; 2001. pp. 57-74.
10. Mydlarz WK, Liu J, Blanco R, Fakhry C. Transcervical ultrasound identifies primary tumor site of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 151 (16): 1090-1092.
11. Lee JR, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Baek JH, Cho KJ et al. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18) F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. *Radiology.* 2015; 274 (3): 764-771.
12. Gallegos-Hernández JF, Paredes-Hernández E, Flores-Díaz R, Minauro-Muñoz GG, Apresa-García T, Hernández-Hernández DM. Human papillomavirus: association with head and neck cancer. *Cir Cir.* 2007; 75 (3): 151-155.
13. Soria D, Canchola G, Lara CO, Sánchez JF, Hernández RE, Ortiz C. Carcinoma epidermoide orofaríngeo metastásico a ganglios linfáticos cervicales asociado a los subtipos 16 y 45 del virus del papiloma humano (VPH). Estudio clínico, morfológico y molecular de dos casos. *Gac Med Mex.* 2013; 149: 673-679.
14. Flores C, Hernández DM, Gallegos JF. El virus del papiloma humano como factor pronóstico en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello. *Cir Cir.* 2010; 78 (3): 221-228.
15. Keane FK, Chen YH, Neville BA, Tishler RB, Schoenfeld JD, Catalano PJ et al. Changing prognostic significance of tumor stage and nodal stage in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx in the human papillomavirus era. *Cancer.* 2015; 121: 2594-2602.
16. Kobayashi K, Saito Y, Omura G, Ando M, Sakamoto T, Yamasoba T et al. Clinical features of human papilloma virus-related head and neck squamous cell carcinoma of an unknown primary site. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2014; 76: 137-146.
17. Zuh L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol.* 2013; 22: 190-194.
18. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD. *Comprehensive management of head and neck tumors.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Company; 1999.
19. Troussier I, Barry B, Baglin AC, Leysalle A, Janot F, Baujat B et al. [Target volumes in cervical lymphadenopathies of unknown primary: toward a selective customized approach? On behalf of REFCOR]. *Cancer Radiother.* 2013; 17 (7): 686-694.
20. Harmoir M, Troussier I, Machiels JP, Reyckler H, Schmitz S, Thariat J et al. Lymph node metastases from squamous cell carcinoma of unknown primary site. Is it time to change of paradigm? *Bull Cancer.* 2014; 101 (5): 455-460.
21. Piret P, Werenne X, Sautois B, Demez P, Coucke P. What is the standard treatment approach for a cervical lymph node metastasis from a squamous cell carcinoma of unknown origin? *Rev Med Liege.* 2014; 69 Suppl 1: 58-62.
22. Gallegos JF, Minauro MGG, Ortiz M AL, Luna CM. Disección radical de cuello. En: Barrera FJL, Gallegos HJF, Granados GM, Gurrola MH, Hernández CA, editores. *Cáncer de cabeza y cuello.* México: Alfil; 2015. pp. 45-54.
23. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005; 27 (10): 843-850.
24. Patil VM, Prabhash K, Noronha V, Joshi A, Muddu V, Dhumal S et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. *Oral Oncol.* 2014; 50 (10): 1000-1004.
25. Schouten CS, de Graaf P, Alberts FM, Hoekstra OS, Comans EF, Bloemena E et al. Response evaluation after chemoradiotherapy for advanced nodal disease in head and neck cancer using diffusion-weighted MRI and 18F-FDG-PET-CT. *Oral Oncol.* 2015; 51 (5): 541-547.
26. Gallegos-Hernández JF. Head and neck cancer. Risk factors and prevention. *Cir Cir.* 2006; 74 (4): 287-293.
27. Seoane J, Takkouche B, Varela-Centelles P, Tomás I, Seoane-Romero JM. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: a systematic review with meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2012; 37 (2): 99-106.
28. Strojjan P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. a review of therapeutic options. *Head Neck.* 2013; 35 (2): 286-293.
29. Martin JM, Galloway TJ. Evaluation and management of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24 (3): 579-591.
30. Keller LM, Galloway TJ, Holdbrook T, Ruth K, Yang D, Dwyer C et al. p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary. *Head Neck.* 2014; 36 (12): 1677-1684.